Aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.
Prof. Dr. med. E. Frey.

Die Beeinflussung der Wirkung von Adrenalin, Corbasil, Sympatol, Veritol und Ephedrin am isolierten Kaninchendünndarm durch Ascorbinsäurezusatz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 13. März 1939

von

Wilhelm Weber, Assistenzarzt

aus Bielefeld.

Göttingen 1939

Paul Schörken, Buch- und Kunstdruckerei, Bielefeld

Aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.
Prof. Dr. med. E. Frey.

Die Beinflussung der Wirkung von Adrenalin, Corbasil, Sympatol, Veritol und Ephedrin am isolierten Kaninchendünndarm durch Ascorbinsäurezusatz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 13. März 1939

von

Wilhelm Weber, Assistenzarzt

aus Bielefeld.

Göttingen 1939

Paul Schörken, Buch- und Kunstdruckerei, Bielefeld

Dekan: Prof. Dr. K r a n t z

Berichterstatter: Prof. Dr. F r e y

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 1939.

Seitdem es gelungen ist, das Vitamin C zu isolieren und seine Natur als Hexuron- bzw. l-Ascorbinsäure zu erkennen und es dann auch synthetisch darzustellen, sind die Untersuchungen, die mit dem Vitamin C vorgenommen wurden, besonders zahlreich geworden. Die Untersuchungen erstreckten sich in der Hauptsache auf solche, die die Vitaminwirkung der l-Ascorbinsäure anbelangen.

Die chemische Eigenschaft der l-Ascorbinsäure, ein starkes Reduktionsmittel zu sein, erklärt viele ihrer Wirkungen, während ein Teil der Wirkungen noch nicht völlig geklärt ist. Ihr starkes Sauerstoffbindungsvermögen läßt die l-Ascorbinsäure eine wichtige Rolle bei biologischen Vorgängen als Oxydo-Reduktionskatalysator spielen (Supniewski, Hano).

Die Fähigkeit eines Reduktionsmittels, die Oxydation einer chemischen Verbindung zu verhindern, bzw. zu verlangsamen, konnte für die l-Ascorbinsäure an Versuchen, die in vitro mit Adrenalin zusammen angestellt wurden, gezeigt werden. Es zeigte sich, daß die an der Luft bei einer Adrenalinlösung durch Oxydation eintretende Rotfärbung durch einen Zusatz von l-Ascorbinsäure stark verzögert werden konnte. (Schröder, Abderhalden u. a.).

Die Untersuchungen Kreitmairs über einige pharmakologische Eigenschaften der l-Ascorbinsäure erstreckten sich außer ihrer Wirkung allein auf physiologische Vorgänge auch auf solche in Verbindung mit anderen physiologischen Wirkstoffen wie z. B. dem Adrenalin.

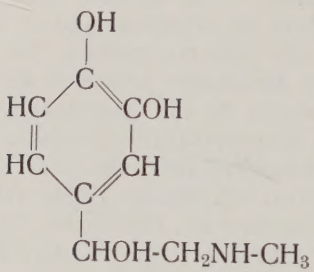
Kreitmair zeigte, daß die l-Ascorbinsäure allein nur wenig auf den Blutdruck, die Atmung, die Herztätigkeit, den Stoffwechsel (Gasaustausch), das Blutbild und die glatte Muskulatur wirkt. So konnte er zeigen, daß die l-Ascorbinsäure in einer Konzentration von 1 : 100 000 ohne Einfluß auf den isolierten Kaninchendünndarm war. In Verbindung mit dem Adrenalin zeigte sich aber, daß durch l-Ascorbinsäure die Adrenalinwirkung verstärkt wurde, so beim Blutdruckversuch und am isolierten Kaninchenuterus.

Supniewski und Hano fanden im Gegensatz zu Kreitmair, das l-Ascorbinsäure in einer Konzentration von 1 : 10 000 den Tonus des isolierten Kaninchendünndarms erhöht und die Kontraktionen vergrößert. Bei einer Konzentration von 1 : 1 000 fanden sie eine weitere Erhöhung des Tonus, aber verringerte Amplituden.

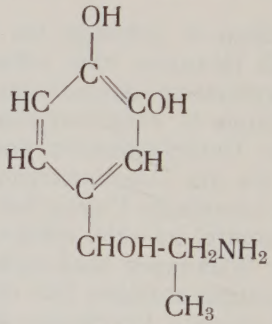
In der vorliegenden Arbeit wurde nun untersucht, wie die Wirkung der l-Ascorbinsäure außer auf Adrenalin sich bei einigen an-

deren Stoffen der Adrenalinreihe zeigt, und zwar wurde untersucht die Wirkung auf Corbasil, Sympatol, Veritol und Ephedrin.

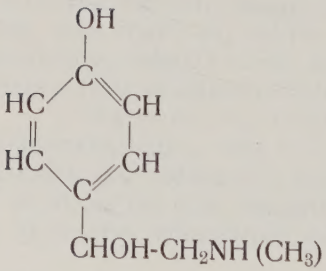
Die chemischen Strukturformeln seien kurz aufgeführt:



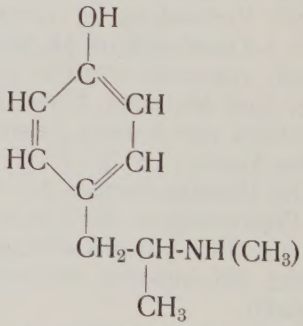
Adrenalin



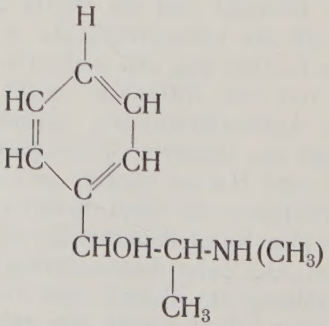
Corbasil



Sympatol



Veritol



Ephedrin

Nach der chemischen Struktur müßte sich die Wirkung der l-Ascorbinsäure am stärksten am Adrenalin und Corbasil (2 OH-Gruppen am Kern) zeigen. Geringer müßte die Beeinflussung von Sympatol und Veritol sein (1 OH-Gruppe am Kern). Da Ephedrin keine OH-Gruppe am Kern hat, müßte sich hierbei keine Wirkung zeigen.

Methodik:

Die Untersuchungen wurden am isolierten Darmstück des Kaninchendünndarms vorgenommen. Es wurden bei urethanisierten Kaninchen jeweils Dünndarmstücke von etwa 1,5 bis 2 cm Länge entnommen und nach der Versuchsanordnung nach M a g n u s untersucht. Als Suspensions- und Spülflüssigkeit wurde teils Tyrodelösung, teils Säugeringer verwendet. Ein Unterschied des Verhaltens der Darmstücke in den beiden Lösungen ließ sich nicht erkennen.

Die Temperatur des Bades wurde auf 37°—38° C gehalten. Die Suspensionsmittelmenge betrug 25 ccm. Verwendet wurden die Ascorbinsäurepräparate Redoxon, Cebion und Cantan.

Es wurden immer 2 Darmstücke gleichzeitig untersucht und die Wirkung des Adrenalins, Corbasils usw. mit und ohne Zusatz von Redoxon verglichen.

Die Angaben über die Konzentration unter der Rubrik „Lösung" in den Tabellen beziehen sich auf die endgültige Konzentration im Bad.

Wirkung der l-Ascorbinsäure allein:

In einer Konzentration von 1 : 250 bewirkte C einen langsamen Tonusabfall bis auf etwa 11 mm. Gleichzeitig wurden die Kontraktionen allmählich kleiner bis zum Stillstand der Kontraktionen (Kurve I. 11. XI. B) nach 4 Min. Erst nach Spülen wieder normal.

Es zeigte sich, daß geringere Konzentrationen von C keinen Einfluß auf Tonus und Amplitude haben. Deshalb wurden die meisten Versuche mit einer Verdünnung 1 : 250 000 durchgeführt, da bei dieser Verdünnung sich bei mehrfachen Kontrollen keine Eigenwirkung zeigte (Kurve II. 11. XI. A; K. III. 11. XI. E; K. IV. 11. XI. E).

Adrenalin und Ascorbinsäure:

Es wurde zunächst die oxydationshemmende Wirkung der Ascorbinsäure auf Adrenalin bei den eigenen Versuchen in vitro bestätigt.

In einen Meßzylinder wurde 1 ccm Suprarenin gegeben und dann auf 100 ccm Leitungswasser aufgefüllt. In einen 2. Meßzylinder wurde 1 ccm Suprarenin mit 1 ccm Redoxon (0,1 g) eingebracht und ebenfalls auf 100 ccm Leitungswasser aufgefüllt. Es zeigte sich, daß nach 8 Stunden in dem 1. Gefäß eine Rosafärbung der Lösung als Zeichen der Adrenalinoxydation auftrat, während die Flüssigkeit des 2. Gefäßes (Adrenalin+Redoxon) ungefärbt blieb.

Frühere Untersuchungen (Trendelenburg, Hilz u. a.) haben ergeben, daß Adrenalin am überlebenden Dünndarm eine Tonusabnahme und Hemmung der Kontraktionen hervorruft.

Adrenalin und Ascorbinsäure in hoher Konzentration:

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K. H. vor G	K. H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm
1) A 1:25 M	6,5 mm		6,5 mm	o	7½ Min.
2) A 1:25 M+R	12 mm		9 mm	o	erst nach Spülen

Erklärung: A = Adrenalin, M = Millionen, K. H. = Kontraktionshöhe, G = Gabe, R = Redoxon 1:250.

Bereits nach 30 Sekunden begannen bei 1 die Kontraktionen sich zu erholen. Bei 2 dagegen blieben die Kontraktionen 7 Min. lang aus. In diesem Fall ist die Adrenalinwirkung durch Redoxon verstärkt worden, und zwar haben sich die Wirkungen sozusagen addiert. (Kurve I, 11. XI. A und C).

In der folgenden Tabelle bedeutet R = Redoxon 1 : 250 000. Sonstige Abkürzungen siehe oben unter Erklärung.

Tabelle I.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm
1) A 1:25 M.	4,5 mm		3,5 mm	sehr klein	7 Min., die Kontraktionen wurden nicht vollkommen gelähmt. (K. II. 11. XI. B. u. C).
2) A 1:25 M+R	nicht wesentlich		2 mm	o	8½ Min., Kontraktionen zeitweilig völlig aufgehoben.
3) A 1:25 M	8 mm		8 mm	4 mm	Nach 9½ Min. Kontraktionen wieder bis auf 6 mm, nach Spülen Kontraktionen größer als vorher.
4) A 1:25 M+R	18 mm		14 mm	o	Darauf Anstieg von Tonus undKontraktionen. (K. I. 12. XI. B. u. A.)
5) A 1:25 M		8 mm	unverändert		2 Min. (K. II. 12.)
6) A 1:25 M+R		9 mm	unverändert		3 Min. 45 Sek. XI. B. u. A.

Forts. Tabelle I.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
7) A 1:12,5 M	10 mm		16 mm	bis 3 mm	6 Min., schon nach 2½ Min. fast wieder normal, dann wieder Abnahme. (K. III. 11. XI. C u. D).
8) A1:12,5M+R		9 mm	14 mm	11 mm	4 Min., Tonus etwas erhöht.
9) A 1:12,5 M	7 mm		13 mm	2 mm	6¼ Min. Tonus normal, Kontraktionen bis 9 mm. (K. IV. 11. XI. D. u. F.)
10) A1:12,5M+R	nur gering		8 mm	4 mm	30 Sek.
11) A 1:12,5 M	5 mm		5 mm	fast o	7 Min. (K.II. 12.XI. C u.D).
12) A1:12,5M+R	5 mm		5 mm	Lähmg.	9½ Min.
13) A 1:12,5 M	5 mm		8 mm		1 Min.
14) A1:12,5M+R	8 mm		8 mm	o	Tonus nach 15 Min. Kontraktionen nach 18 Min. noch nicht, erst nach Spülen. (K. III. 12. XI. B.u.A).

Wenn man die Ergebnisse der Tabelle I vergleicht, so ist bei 13 und 14 der Tabelle die verstärkende Wirkung des Redoxon am deutlichsten. Auch bei 11 und 12 der Tabelle sieht man, daß in der Kombination von Adrenalin und Redoxon die Zeit der Lähmung der Kontraktionen länger ist.

Vergleicht man 1 und 2, so findet sich, daß der Tonus bei 2 zwar nicht wesentlich abfällt, die Kontraktionen werden aber im Gegensatz zu 1 zeitweilig völlig aufgehoben. Dazu kommt als wichtigstes, daß die Wirkung von Adrenalin + Redoxon länger anhält als bei Adrenalin allein.

Bei 4 kommt es zu einem kurzdauernden starken Tonusabfall und Lähmung der Kontraktionen. Der Tonus steigt aber nach 1½ Min. über die Norm an und schwankt im folgenden ebenso wie die Kontraktionshöhe. Bei 3 dagegen kommt es zu einem langdauernden Tonusabfall, der nicht so stark ist.

Bei 5 und 6 zeigt sich eine umgekehrte Adrenalinwirkung. Es kommt zu einem Tonusanstieg sowohl durch Adrenalin allein wie in der Kombination von Adrenalin mit Redoxon, wobei die Tonuserhöhung in der Kombination länger anhält.

Der Vergleich von 7 und 8 ergibt, daß die Kombination von Adrenalin und Redoxon in diesem Falle einen Tonusanstieg zur Folge hatte.

Bei 9 und 10 hat Redoxon die Adrenalinwirkung abgeschwächt.

Corbasil und Ascorbinsäure.

Die Strukturformel des Corbasil weist große Ähnlichkeit mit der des Adrenalin auf. Auch hier finden sich am Kern 2 OH-Gruppen.

Von der Herstellerfirma wird darauf hingewiesen, daß gelblich oder bräunlich verfärbte Corbasillösungen unbrauchbar sind. Die Verfärbung beruht auf einer Oxydation des Corbasil. In einem einfachen Versuch, analog dem Versuch mit Adrenalin, wurde zunächst untersucht, ob Ascorbinsäure einen Einfluß auf diese Oxydation auszuüben vermag.

In einen Meßzylinder werden 1 ccm der 1%-Corbasillösung mit 1 ccm Redoxon (0,1 g), in einen anderen Meßzylinder 1 ccm Corbasil allein gegeben. Beide Gefäße werden mit Leitungswasser auf 100 ccm aufgefüllt.

Nach einigen Stunden ist die Flüssigkeit des Gefäßes, in dem sich Corbasil allein in Lösung befindet, deutlich bräunlich-rot verfärbt, während die Flüssigkeit, in der Corbasil mit Redoxon zusammen gelöst ist, in der gleichen Zeit farblos geblieben ist.

Über die Wirkung des Corbasil auf den isolierten Dünndarm wurden in der Literatur keine Angaben gefunden.

Erklärung der in der folgenden Tabelle II vorkommenden Abkürzungen: C = Corbasil, M = Millionen, K.H. = Kontraktionshöhe, G = Gabe, R = Redoxon 1 : 250 000.

Tabelle II.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K. H. vor G.	K. H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm
1) C 1:1,25 M	12 mm		18 mm	0	erst nach Spülen nach 13½ Min.
2) C 1:12,5 M	sehr gering		15 mm	7 mm	nach Spülen
3) C 1:6,25 M	gering	nach 1 Min. 13 mm	16 mm	0 für 1 Min.	6½ Min. (K. I. 16. XI. B, A u. C).
4) C 1:6,25 M	7 mm		8 mm	0	12½ Min.
5) C1:6,25M+R	9 mm		8 mm	0	Erst nach Spülen nach 17 Min. (K. II. 16. XI. B u. A)
6) C 1:7 M+R	9 mm		13 mm	sehr klein	erst nach Spülen nach 18 Min. (K. IV. 16. XI. A).
7) C 1:6,25 M	8 mm		12 mm	bis 3 mm	Schwankungen von Tonus und Kontraktionen
8) C1:6,25M+R	12 mm		12 mm	0	Schwankungen von Tonus u. Kontraktionen (K. III. 16. XI. B u. A).
9) C 1:6,25 M	nicht geändert		9 mm	0 für 2 Min.	1 Min. nach Spülen.
10) C1:6,25M+R	5 mm		9 mm	0 für 3 Min.	4½ Min. nach Spülen. K. I. 25. XI. B u. A).

Wie aus den Versuchen hervorgeht, bewirkt Corbasil allein am isolierten Kaninchendünndarm einen Tonusabfall und Abnahme der Kontraktionshöhe.

Bei 3 kommt es 1 Min. nach der Gabe wieder zu einem Tonusanstieg, aber auch nur in diesem Versuch.

Beim Vergleich der anderen Kurven ergibt sich, daß die Wirkung des Corbasil bei gleichzeitiger Gabe von Redoxon verstärkt wird. Die tonuserniedrigende und kontraktionshemmende Wirkung hält länger an. Wenn auch bei 7 und 8 Schwankungen von Tonus und Kontraktionen auftreten, so ist in der Kombination von Corbasil und Redoxon doch eine bei weitem stärkere Wirkung sichtbar.

Sympatol und Ascorbinsäure.

In den früheren Arbeiten über die Wirkung des Sympatol auf den isolierten Dünndarm wurde gefunden, daß das Sympatol den gleichen Einfluß wie das Adrenalin zeigt (Lasch, Kuschinsky, Ehrismann und Maloff). Auch Sympatol bewirkte eine Tonusabnahme und Kontraktionshemmung, nur waren größere Dosen als beim Adrenalin notwendig. Kuschinsky gibt als Dosierung die hundertfache des Adrenalin an.

Erklärung der in der folgenden Tabelle III vorkommenden Abkürzungen: S = Sympatol, T = Tausend, K.H. = Kontraktionshöhe, G = Gabe, R = Redoxon 1 : 250 000.

Tabelle III.

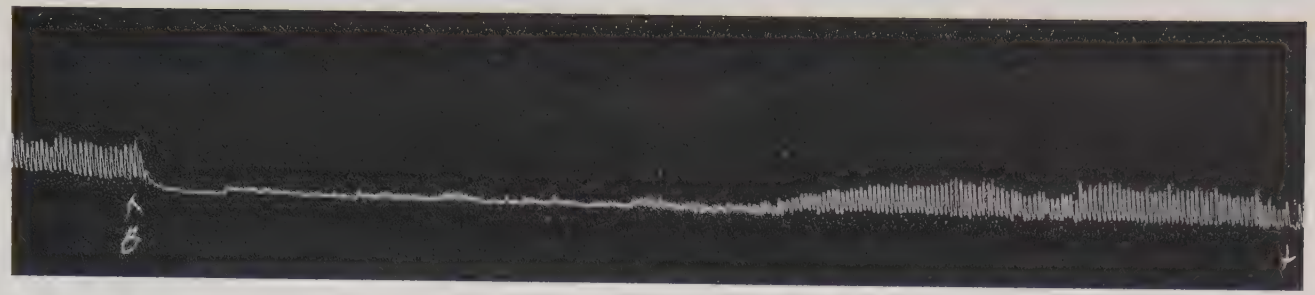
Lösung	Tonus		K.H.		Zeit bis Rückkehr zur Norm
	Abfall	Anstieg	vor G	nach G	
1) S 1:25T	unverändert		17 mm	fast o	nach 12 Min. wieder K.H. 7 mm, erst nach dem Spülen nach 23 Min. wieder normal.
2) S 1:25T+R	nach 3 Min.		um 14 mm	kurze Zeit fast o	nach 1½ Min. bis 27 mm, nach 2¼ Min. wieder fast o, danach Ansteigen bis 51 mm. (K. I. 22. XI. A u. B).
3) S 1:25T	unverändert		31 mm	bis 15 mm	nach 10 Min. wieder bis 26 mm.
4) S 1:25T+R	unverändert		31 mm	kaum geändert	— (K. I. 22. XI. D. u. C).
5) S 1:25T	unverändert		9 mm	bis 3 mm	nach 1 Min. Erholung, nach 6½ Min. normal. Danach wieder Abnahme, (Ermüdung des Darmstückes).
6) S 1:25T+R	unverändert		11 mm	o	4 Min. nach dem Waschen (nach 22 Min.) (K. II. 22. XI. B u. A).

Forts. Tabelle III.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
7) S 1:25T	unverändert		16 mm	6 mm	nach 6 Min. wieder bis 12 mm, nach 18½ Min. norm.
8) S 1:25T+R	unverändert		10 mm	4 mm	nach 17½ Min. noch nicht zur Norm, Waschen, danach nach einigen normalen Kontraktionen wieder Abnahme. (K. III. 22. XI. A u. B).
9) S 1:12,5T	unverändert		um 17 mm	bis 3 mm	nach 2 Min. bis 8 mm, danach Schwankungen der K. H. Nach 19 Min. noch nicht normal.
10) S1:12,5T+R	9 mm		15 mm	0	Nach einer Min. wieder sehr unregelmäßige Kontraktionen, auch nach dem Waschen nach 20 Min. keine Erholung. (K. I. 23. XI. B u. A).
11) S 1:12,5T	12 mm		25 mm	0	Schwankungen der Kontraktionshöhe, Tonus u. Kontraktionen nach 23 Min. noch nicht normal.
12) S1:12,5T+R	14 mm		um 19 mm	0	Schwankungen der Kontraktionen, nach 20 Min. noch nicht zur Norm. (K. II. 23. XI. B u. A).
13) S 1:7,5T	unverändert		26 mm	bis 12 mm	nach 3 Min. wieder 20 mm aber nicht wieder vollkommen zur Norm.
14) S 1:7,5T+R	unverändert		21 mm	bis 10 mm	nach 7 Min. wieder bis 17 mm. Nach dem Spülen niedrigere Kontraktionen. K. III.19.XI.C.u.K.IV.19.XI.A)
15) S 1:4,5T	unverändert		9 mm	bis 3 mm	nach 9½ Minuten noch nicht, Spülen: nach 2 Min. normal.
16) S 1:4,5T+R	unverändert		16 mm	fast 0	nach 11 Min. noch nicht, aber nach Spülen.
17) S 1:4,5T+R	unverändert		5 mm	fast 0	nach 11 Min. noch nicht, aber nach Spülen. (K. V. 22. XI. C, B u. D).

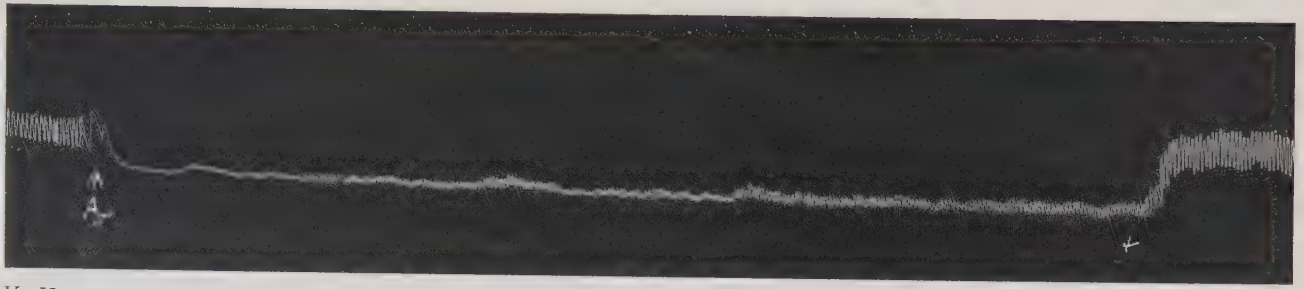
Aus den Versuchen geht hervor, daß die Sympatolwirkung in allen Fällen länger anhält. Eine vollkommene Erholung nach der Gabe tritt von selbst nicht ein. Sogar nach dem Waschen kommt es zumeist nicht wieder zur vollkommenen Erholung. Die Wirkung erstreckt sich in den meisten Fällen nur auf die Kontraktionen, die

Tab. II. 4.



K. II. 16. XI. B. Corbasil 1 : 6,25 Mill.

Tab. II. 5.



K. II. 16. XI. A. Corbasil 1 : 6,25 Mill. + Redoxon 1 : 250 000.

gehemmt werden, während der Tonus nur in einigen Fällen im Sinne einer Abnahme beeinflußt wird.

In der Kombination mit Ascorbinsäure sieht man bei 2 und 4 eher eine hemmende Wirkung des Redoxon. Bei 16 und 17 ist die Sympatolwirkung durch Redoxon verstärkt worden.

In den übrigen Versuchen mit Sympatol + Redoxon ist kein deutlicher Unterschied in der Wirkung zu erkennen.

Veritol und Ascorbinsäure.

Eichler untersuchte das Veritol in seiner Wirkung auf die Darmperistaltik in der Trendelenburg'schen Versuchsanordnung. Er fand, daß das Veritol eine Lähmung der Darmperistaltik und Tonusabnahme am Darm verursachte und zwar besonders in kleinen Dosen.

In der folgenden Tabelle bedeutet außer den schon früher erklärten Abkürzungen V = Veritol. R. wieder Redoxon 1 : 250 000.

Tabelle IV.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
1) V 1:12,5T		nur gering	17 mm	bis 25 mm	4½ Min.
2) V 1:12,5T		gering	um 10 mm	bis 25 mm	6½ Min., vorher nach 4 Min. nur 3 mm, aber nur für 15 Sek. (K. I. 29. XI. C u. D).
3) V 1:12,5T		gering	unverändert		—
4) V 1:12,5T		gering	20 mm	29 mm	nach 1 Min. sinkt K. H. bis auf 10 mm nach 4¾ Min. Keine Rückkehr zur Norm. (K.II.29.XI.B u.E).
5) V 1:12,5T		gering	10 mm	bis 22 mm	6½ Min. (K.III.29.XI.B).
6) V 1:12,5T		+	10 mm	20 mm	nach 4 Min. Schwankungen von K. H. u. Tonus. (K. III. 29. XI. C).
7)V1:12,5T+R		gering	14 mm	bis 26 mm	2¾ Min. (K.I.29.XI.E).
8)V1:12,5T+R		gering	15 mm	bis 27 mm	nach 2½ Min. wie vor G., dann Abnahme bis 11 mm nach 7½ Min., nach Spülen normal. (K. II. 29. XI. A).

Forts. Tabelle IV.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
9) V 1:12,5 T + R		gering	22 mm	bis 36 mm	nach 2 Min. wie vor G., dann Abnahme bis auf 11 mm (K. III. 29. XI. A).
10) V 1:125 T		im wesentlichen unverändert			(K. IV. 3. XII. A).
11) V 1:125 T		gering	36 mm	bis 40 mm	Schwankungen der Kontraktionen, die aber langsam abnehmen (K.I.29.XI.B)
12) V 1:125 T		unverändert	27 mm	30 mm	3 Min., danach geringes Schwanken (K.II.29.XI. D).
13) V 1:125 T		etwa 6 mm	26 mm	bis 31 mm	Tonus nach 7 Min., Kontraktionen nehmen nach 3 Min. allmählich ab. (K. II. 3. XII. B)
14) V 1:125 T + R		etwa 10 mm	17 mm	bis 28 mm	Tonus nach 12 Min., K.H. nach 20 Min. noch 20 mm (K. II. 3. XII. A).
15) V 1:125 T	unwesentlich		8 mm	10 mm	bis Spülen nach 8½ Min.
16) V 1:125 T + R	unwesentlich		8 mm	11 mm	bis Spülen nach 19 Min. (K. III. 3. XII. B u. C).
17) V 1:250 T + R	keine wesentliche Wirkung, nach 8 Min. Spülen, danach Kontraktionen sehr klein und unregelmäßig. 6 Min. nach dem Spülen wird gegeben: s. 18.				
18) V 1:250 T	danach wieder Kontraktionen höher und regelmäßiger (K. I. 3. XII. A u. B).				
19) V 1:250 T			unregelmäßig		nach G. regelmäßigere Kontraktionen, wenn auch nicht viel größer.
20) V 1:250 T		gering	etwa 10 mm	bis 22 mm	nach 5½ Min. wird gespült, danach Kontraktionen noch immer größer (K. I. 3. XII. C. u. D).
21) V 1:25 T		gering	8 mm	10 mm	nach Spülen (9½ Min.) Kontraktionen viel unregelmäßiger.
22) V 1:25 T + R		10 mm	11 mm	14 mm	Kontraktionen nach G. regelmäßiger. Nach 6 Min. Tonus, nach 15 Min. K.H. normal.
23) V 1:25 T		kurze Zeit	um 9 mm		Kontraktionen nach G. nicht wesentlich größer, aber viel regelmäßiger. (K. IV. 3. XII. B, C u. D).

Bei den eigenen Versuchen wurde eine Lähmung der Darmkontraktionen nicht beobachtet. Es kam sogar in den meisten Fällen zu einer Zunahme der Kontraktionshöhe. Auch eine Tonusabnahme

wurde in keinem der Versuche beobachtet. Der Tonus blieb nach der Veritolgabe entweder unverändert, oder es war sogar ein geringer Tonusanstieg zu verzeichnen.

Bei 17 und 18 sah man, daß Veritol die kleinen und unregelmäßigen Kontraktionen gesteigert und regelmäßig gemacht hat.

Eine deutliche Beeinflussung der Veritolwirkung durch die Ascorbinsäure wurde eigentlich nicht beobachtet. Beim Vergleich von 13 und 14 hat man den Eindruck, daß die Ascorbinsäure verstärkend gewirkt hat.

Ephedrin und Ascorbinsäure.

In früheren Untersuchungen anderer Autoren zeigte der isolierte Dünndarm verschiedenartiges Verhalten gegenüber Ephedrin. Schwache Ephedrindosen zeigten am Dünndarm der Katze (Kreitmair) die gleiche Wirkung wie Adrenalin, wohingegen in hoher Konzentration eine antagonistische Wirkung auf den durch Adrenalin gehemmten Darm beobachtet wurde. Nagel fand stets nur eine erregende Wirkung des Ephedrin auf den Darm. Nach Reinitz kann es mit der gleichen Ephedrindosis zuerst sogar zu einer hemmenden, dann aber fördernden Wirkung kommen.

Man erklärt sich diese verschiedene Wirkung dadurch, daß ein Einfluß auf den Sympathikus und den Parasympathikus ausgeübt wird. Beim Ephedrin soll die Reizschwelle für den Sympathikus nahe beim Parasympathikus liegen. Nagel nimmt einen fast ausschließlichen Einfluß auf die glatte Muskulatur an.

In der folgenden Tabelle V bedeutet außer den schon oben erklärten Abkürzungen E = Ephedrin. R wieder Redoxon 1 : 250 000.

Tabelle V.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
1) E 1:12,5M	unverändert		6 mm	wechselnd	zuerst Abnahme der K.H. dann Zunahme. K. I. 18. XI. G u. H).
2)E1:12,5M+R	unverändert		14 mm	bis 19 mm	4½ Min. (K. III. 18. XI. A).
3) E 1:2,5M	unverändert		7 mm	bis 18 mm	erst 2 Min. nach Spülen. (K. II. 18. XI. C).
4) E 1:2,5M+R	unverändert		18 mm	bis 24 mm	1½ Min. nach Spülen. (K. III. 18. XI. B).

Forts. Tabelle V.

Lösung	Tonus Abfall	Tonus Anstieg	K.H. vor G.	K.H. nach G.	Zeit bis Rückkehr zur Norm.
5) E 1:250T	unverändert		15 mm	kurze	nach Spülen.
6) E 1:250T+R	unverändert		15 mm	Zeit geringer, dann stärker	(K. II. 18. XI. D u. K. III. 18. XI. C).
7) E 1:25T	unverändert		9 mm	erstAb- dann Zunahme.	auch nach Spülen nicht. (K. I. 18. XI. D).
8) E 1:25T+R	unverändert		13 mm	bis 18 mm	etwa 3½ Min. (K. III. 18. XI. D).
9) E 1:2,5T	schwankend		22 mm	wechselnd	Tonus nach 6½ Min. K.H. noch wechselnd.
10) E 1:2,5T	unverändert		9 mm	bis 30 mm	nach 11 Min. fast normal. (K. I. 19. XI. A u. B).
11) E 1:2,5T+R	gering		12 mm	unregelmäß. u. kleiner	8½ Min. (K. III. 18. XI. F).
12) E 1:2,5T+R	gering		30 mm	bis 35 mm	Schwanken der K.H. auch nach Spülen. (K.I.19.XI.C).

Aus den Versuchen geht hervor, daß in den meisten Fällen eine Verstärkung der Kontraktionen durch Ephedrin hervorgerufen wurde. Zuweilen gingen den höheren Kontraktionen einige schwächere voraus. Die Ephedrinwirkung wurde durch Ascorbinsäure nicht augenfällig beeinflußt. Nur bei 11 kam es zu einer starken Hemmung der Kontraktionen, die zeitweilig fast gelähmt und zugleich sehr unregelmäßig waren.

Eine Beeinflussung des Tonus erfolgte kaum, nur bei 11 und 12 kam es zu einem geringen Ansteigen des Tonus.

Zusammenfassung.

1.) Ascorbinsäure in hoher Konzentration führt am isolierten Dünndarm zu einer Tonusabnahme und Hemmung der Kontraktionen. In geringer Konzentration ist eine Beeinflussung von Tonus und Kontraktionshöhe nicht vorhanden.

2.) Ascorbinsäure in hoher Konzentration verstärkt die Adrenalinwirkung am isolierten Dünndarm. Aber auch in starker Verdünnung übt sie einen verstärkenden Einfluß aus. Besonders die Dauer der Wirkung wird verlängert.

3.) Corbasil allein gleicht in seiner Wirkung auf den isolierten Dünndarm dem Adrenalin. Der Tonus fällt ab, und die Kontraktionen werden gehemmt. Ascorbinsäure verstärkt die Corbasilwirkung.

4.) Sympatol hemmt die Kontraktionen, während der Tonus meist nicht beeinflußt wird. Die Sympatolwirkung hält sehr lange an. In den meisten Versuchen verstärkt Ascorbinsäurezusatz die Wirkung des Sympatols, wenn auch der Unterschied nicht so deutlich ist.

5.) Veritol bewirkte bei den eigenen Versuchen keinen Tonusabfall und Hemmung der Kontraktionen, sondern verursachte eine Zunahme der Kontraktionshöhe, wobei gleichzeitig die Kontraktionen regelmäßiger werden konnten, während der Tonus nicht wesentlich geändert wurde. In einigen Fällen kam es sogar zu einem Tonusanstieg. Eine augenfällige Beeinflussung durch Ascorbinsäure kam nicht zur Beobachtung.

6.) Bei den Versuchen mit Ephedrin blieb der Tonus in den meisten Fällen unverändert, während die Kontraktionshöhe zunahm. Ascorbinsäure zeigt keinen eindeutigen Unterschied in der Wirkung.

7.) Es verstärkt also Ascorbinsäurezusatz die Wirkung von Adrenalin und Corbasil deutlich, von Sympatol nur wenig, von Veritol und Ephedrin gar nicht.

Schrifttum.

Kreitmair: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 176, S. 326.
Schröder: Kliwo 1935, Nr. 14, S. 484—487.
„ Med. Klin. 1934, Nr. 21.
„ Kliwo 1934, Nr. 15, S. 553.
Supniewski u. Hano: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 178, S. 508.
P. Trendelenburg: Hormone Bd. I. 1929.
Achutin: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 171, S. 668.
Lasch: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 124, S. 231.
Ehrismann u. Maloff: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 136, S. 172.
Kuschinsky: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 156, S. 231.
Kreitmair: Merck's Berichte 1927, S. 9 u. S. 117.
„ Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 120, S. 189.
Nagel: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 110, S. 129.
Dulière: Merck's Berichte 1928, S. 107.
Reinitz: Merck's Berichte 1929, S. 132.

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Weber, wurde am 9. 8. 1911 als Sohn des Postinspektors Karl Weber und seiner Ehefrau Auguste, geb. Minke, zu Fritzlar geboren.

Ich besuchte die Volksschule zu Bad Wildungen, wohin meine Eltern verzogen waren, 4 Jahre. Danach besuchte ich die Realschule daselbst und anschließend die Scharnhorst-Oberrealschule zu Düsseldorf, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand.

Nach 6semestrigem Medizinstudium in Marburg, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung bestand, studierte ich die übrigen Semester an der Universität Göttingen, wo ich nach dem 11. Semester die ärztliche Staatsprüfung ablegte.

Mein Medizinalpraktikantenjahr leistete ich am Pharmakologischen Institut Göttingen, im Krankenhaus Helenenheim Bad Wildungen und am Städt. Krankenhaus Bielefeld ab. Am 1. April 1938 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Seither bin ich nach kurzer Volontärtätigkeit als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Bielefeld tätig.

Im Oktober 1938 habe ich geheiratet.